

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

48

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CAO XUAN CAM

Né à Thinhmy (Nghe-an), le 22 avril 1906

DE LA

Fièvre bilieuse hémoglobininurique

ÉTUDE CRITIQUE DE L'ÉTIOLOGIE,
DE LA PATHOGÉNIE ET DU TRAITEMENT

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15 RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CAO XUAN CAM

Né à Thinhmy (Nghe-an), le 22 avril 1906

DE LA

Fièvre bilieuse hémoglobínurique

ÉTUDE CRITIQUE DE L'ÉTIOLOGIE,
DE LA PATHOGÉNIE ET DU TRAITEMENT

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15 RUE RACINE, 15

1933

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 N... Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 FIESSINGER .. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 PROUST Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 LE LORIER ... Clinique obstétricale.
 LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale.
 GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'école a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PERE

A M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de médecine de Paris.
Professeur à l'Institut de médecine coloniale de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Témoignage de mon admiration et
de mon profond respect.*

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
D'HANOI

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549907_0080

De la Fièvre bilieuse hémoglobínurique

Étude critique de l'Étiologie,
de la Pathogénie et du Traitement

Introduction

Depuis près d'un siècle que la fièvre bilieuse hémoglobínurique est étudiée, bien des points restent cependant obscurs quant à son étiologie et à sa pathogénie. A la théorie paludéenne qui ne voulut voir dans la fièvre bilieuse qu'une variante de l'accès palustre, relevant par conséquent directement de l'hématozoaire, succéda la théorie quínique qui, elle, rendit la quínine responsable de toute l'affection. L'une et l'autre s'appuyèrent sur des arguments de valeur, mais elles ne purent nous rendre compte que d'une partie des faits observés dans la fièvre bilieuse hémoglobínurique. Depuis, un certain nombre d'auteurs s'appliquent à rechercher s'il y a un agent, spirochète ou autre, qui serait le générateur de la maladie, d'où est née la « théorie spécifique ». Mais les recherches effectuées dans ce sens, n'ont pas abouti à des résultats probants. C'est pourquoi de nos jours, devant l'échec des théories précitées,

quelques esprits ont tendance à adopter une vue éclectique de la question. Ils se plaisent à considérer la fièvre bilieuse non pas comme une entité morbide bien définie, mais plutôt comme un syndrome pouvant relever de causes multiples et diverses, soit hématozoaire, soit quinine, soit enfin spirochète. Mais cette manière de voir, loin d'avoir à nos yeux la valeur d'une solution, démontre une fois de plus, de la part de ceux qui l'adoptent, le profond embarras qu'ils ont à faire un choix entre les grandes théories en présence.

Dans cette étude, nous n'avons pas la prétention d'apporter une conception nouvelle et originale sur la question. Nous nous bornerons seulement à faire un exposé assez complet des théories qui ont divisé et qui divisent encore les auteurs, au sujet de l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobínurique. Nous envisagerons successivement :

- 1^o La théorie qui en fait une spirochétose ;
- 2^o La théorie quinique ;
- 3^o La théorie paludéenne

et en passant en revue les arguments ainsi que les objections qui ont été soulevés à propos de chaque théorie, nous tâcherons de dégager ce qu'il y a de bon à retenir de cette longue discussion. Après avoir formulé notre opinion sur la valeur de chaque hypothèse, nous exposerons la conception la plus moderne de la question, celle qui, aujourd'hui, paraît rallier le plus grand nombre de suffrages.

Cette conception ferait de la fièvre bilieuse hémoglobinurique une affection dyscrasique d'origine nettement paludéenne, mais dont la cause immédiate, déclenchante, peut être soit une ingestion de quinine ou d'autres médicaments, soit une intoxication (alcoolisme) ou une auto-intoxication (fatigue), soit enfin un refroidissement. Quant au mécanisme intime de l'accès d'hémoglobinurie, nous avouons qu'à l'heure actuelle il nous échappe. Toutefois, nous tâcherons de l'expliquer dans la mesure où nous le pouvons en nous référant aux données actuelles de la science.

Nous envisagerons en dernier lieu la thérapeutique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette thérapeutique jusqu'à présent varie d'un médecin à un autre. Les auteurs qui considèrent la fièvre bilieuse hémoglobinurique comme un accès grave de paludisme, n'hésitent pas à préconiser de fortes doses de quinine ; par contre ceux qui voient en ce médicament l'agent déterminant de la maladie, en proscrivent délibérément l'emploi. Nous verrons que ces deux modes de traitement ont chacun leur tort, qu'il y a de part et d'autre la même exagération. L'attitude que nous adopterons au point de vue de la thérapeutique de la fièvre bilieuse sera une attitude rationnelle, déduite de la conception que nous nous ferons de l'étiologie de cette maladie.

Historique.

Avant d'entreprendre l'étude de l'étiologie et de la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique, nous croyons utile de retracer brièvement l'historique de cette affection. De tout ce qui a été écrit jusqu'ici sur la fièvre bilieuse, nous n'avons pas relevé une note discordante sur sa symptoma-tologie qui a toujours paru simple ; par contre en ce qui concerne son étiologie, nous avons vu appa-raître successivement les théories les plus diffé-rentes, commandant les thérapeutiques les plus opposées. Et ceci, nous allons pouvoir nous en rendre compte par le rappel des phases historiques de la maladie.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'après cer-tains auteurs, était connue du temps d'Hippocrate. Toutefois, elle n'apparaît dans la littérature médi-cale que vers le milieu du *xix^e* siècle. C'est aux médecins de la marine française Labeau, Daullé (1) et Le Roy de Méricourt que nous devons les pre-

1. Daullé : Cinq années d'observations médicales à Madagas-car. Thèse Paris 1857, « Diagnostic de la fièvre pernicieuse icté-rique et de la fièvre jaune ». *Gazette des Hôpitaux*, 7 janvier 1868.

mières observations. Ils décrivirent cette maladie sous le nom de « fièvre pernicieuse ictérique » et créèrent la triade symptomatique, « fièvre, vomissements bilieux, urines sanglantes ». Elle fut ensuite signalée au Sénégal, à la Guyane et aux Antilles. Dutrouleau la décrivit en 1861 sous l'appellation de « fièvre bilieuse hématurique ». Puis Pellarin, Barthélémy-Benoit, Béranger, Féraud, Corre, étudièrent d'une façon plus minutieuse cette affection et en fixèrent la symptomatologie.

Mais jusque-là, on ne s'était pas encore rendu compte à quoi était due la coloration bitter des urines. Daullé, après avoir fait des recherches chimiques et microscopiques à ce sujet, fut amené à penser qu'il ne s'agit point du sang mais de la bile qui teint les urines d'où l'appellation de « fièvre bilieuse mélanurique ». Cette opinion ne fut pas partagée par beaucoup d'auteurs et déjà Dutrouleau, Pellarin et Barthélémy-Benoit firent observer qu'il existait toujours du sang en quantité non négligeable dans les urines de malade. La question fut ainsi longuement discutée lorsque l'analyse spectrale des urines, la découverte de l'hémoglobinurie essentielle à *frigore*, la démonstration de la dissolution des globules dans le sang (Lichtheim 1878) jetèrent un jour nouveau sur la question. On s'aperçut, en effet, que la coloration foncée des urines était due non à la bile ni au sang mais à la présence d'hémoglobine et qu'il s'agissait en réalité d'une hémoglobinurie.

Jusqu'à cette époque, on admettait presque sans discussion l'origine palustre de la fièvre bilieuse, mais bientôt quelques auteurs commençaient à mettre en doute cette conception. On remarqua en effet que la quinine qui était le médicament réputé contre la malaria, semblait provoquer dans un certain nombre de cas, une hémoglobinurie avec fièvre, ictère. Dutrouleau rapporta la croyance répandue dans la population créole, d'après laquelle l'accès bilieux serait toujours dû à l'ingestion de quinine. D'autre part, l'on se rappelait que plusieurs auteurs avaient déjà publié des observations dans lesquelles la quinine jouait un rôle indéniable d'agent provocateur de la crise de bilieuse hémoglobinurique. Citons Berettas qui fit connaître en 1858 les premières observations d'hémoglobinurie due à la quinine. Plus tard Konsolas en 1859, Papavassilion en 1861, Karamitsas en 1874 avaient signalé de nouveaux cas semblables. Enfin en 1876, le Professeur Tommaselli publia un travail retentissant qui fut l'objet d'une communication faite à l'Académie de Médecine par Jaccoud.

Ce travail intitulé *La intossicazione chinica e l'infezione malaria* réunit un grand nombre d'observations qui, pour Tommaselli, semblaient assez suffisamment concluantes pour affirmer que la quinine était le seul agent responsable de l'accès de bilieuse hémoglobinurique. Telle était aussi l'opinion de Koch en Allemagne.

Ducôté des partisans de la théorie paludéenne,

on s'efforça alors de démontrer l'innocuité de la quinine en rapportant d'autres observations et d'autres preuves. Bérenger, Féraud (1) pensèrent que les cas signalés par Tommaselli pouvaient être rattachés à l'infection palustre et que l'interprétation qu'en avait fait le professeur italien n'était pas pour entraîner la conviction. En même temps, d'autres auteurs, adversaires de la théorie quinique, apportèrent des preuves de l'efficacité de la quinine dans beaucoup de cas d'accès bilieux.

Quoi qu'il en soit de toutes ces longues discussions, nous nous trouvions déjà en présence d'auteurs, comme Karamitzas, qui avaient une conception plus éclectique du point de vue de l'étiologie de la maladie. Pour concilier les théories adverses, ils admettaient qu'à côté de la fièvre bilieuse hémoglobinurique purement malarienne, il existait une fièvre bilieuse purement quinique.

Vint la découverte de l'agent spécifique du paludisme. On se mit alors à chercher dans le sang de malades atteints d'accès bilieux, l'hématozoaire de Laveran. Les recherches furent laborieuses mais la présence de l'hématozoaire était loin d'être constante. Comment expliquer cette carence de l'agent du paludisme ? La fièvre bilieuse pouvait-elle être considérée comme un accès suraigu de paludisme dans lequel les hématozoaires sidérés se réfugiaient

1. Bérenger-Féraud, L'intoxication quinique et l'infection palustre. *Archives de médecine navale*, 1879.

dans les organes internes et n'étaient plus décelables par conséquent à l'examen microscopique du sang ? ou bien était-elle réellement provoquée par les plasmodium mais que le défaut et l'insuffisance de nos techniques de recherche appliquées au cas particulier de la bilieuse, aurait été responsable de l'inconstance des résultats ? ou bien encore était-elle due à une tout autre cause, un autre germe qui en même temps qu'il déterminait de l'hémoglobinurie et de l'ictère, provoquait un réveil de paludisme ancien dont l'hématozoaire constaté dans le sang aurait été le témoignage ?

C'est alors qu'un grand nombre de chercheurs s'employèrent à découvrir l'agent inconnu qui serait responsable de l'affection.

Yersin (1), vers 1895, chez deux malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique, avait trouvé dans les urines recueillies aseptiquement un très petit bacille, lequel existait également dans les cellules glomérulaires et les débris de canalicules provenant du rein. Bréaudat, vers la même époque, a trouvé dans les urines de 5 malades le même bacille qu'Yersin. Ce microorganisme qu'il put cultiver et étudier avait tous les caractères du colibacille. Il est vraisemblable qu'il s'agissait là d'une infection secondaire colibacillaire comme cela se voit dans beaucoup de maladies infectieuses graves.

1. Yersin : Notes succinctes sur la bilieuse hématurique. *Archives de médecine navale*, 1895.

A cette époque, d'autres auteurs comme Sambon étaient frappés par la similitude des symptômes de la fièvre bilieuse de l'homme et de la piroplasmose des bovidés et ils pensaient, pour des raisons purement théoriques, qu'il s'agissait d'un même agent qui aurait déterminé les deux maladies. Mais cette hypothèse d'une « babésiose » ne fut jamais démontrée expérimentalement.

Au début du siècle donc, aucune découverte n'est venue jeter la lumière sur ce ténébreux problème de la bilieuse hémoglobinurique, et les partisans de chaque théorie se tenaient sur leur position respective. Mais depuis la guerre, l'identification du spirochète de la fièvre ictéro-hémorragique encouragea les chercheurs. La fièvre bilieuse hémoglobinurique rappelle en effet, par certains de ses symptômes, tels que l'ictère, l'irrégularité de la courbe thermométrique, et par son caractère récidivant, une affection spirochétienne. Dès lors, on vit surgir successivement un certain nombre d'observations où les auteurs crurent reconnaître un spirochète dans le sang de malades atteints de bilieuse hémoglobinurique. En 1917, Schüffner, à Delhi, décrit un spirochète qui fut retrouvé trois ans plus tard à Dakar par Noc et Esquier. Enfin, vers 1922, Blanchard et Lefrou (1), à Brazzaville, découvrirent dans le sang de deux Européens atteints de fièvre

1. Blanchard et Lefrou : Présence de spirochètes dans le sang d'Européens atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1922.

bilieuse un spirochète dont ils firent une étude très complète. De ce jour, la question de la bilieuse prit une tournure nouvelle et nombreux étaient les auteurs qui tentèrent de classer la fièvre bilieuse hémoglobinurique parmi les spirochètoses ictéro-hémorragiques. D'autres formulèrent une opinion plus mitigée et pensèrent qu'il fallait l'association du paludisme d'une part, et d'une spirochètose de l'autre pour réaliser le syndrome de la fièvre bilieuse qui serait une infection mixte, une « paludéo spirochètose ».

Mais bientôt des objections se firent entendre. Le *spirochaeta ictero-hemoglobinuriæ* de Blanchard et Lefrou n'a pas donné expérimentalement des résultats qu'on attendait de lui. Inoculé au cobaye, il a provoqué chez ce dernier une hématurie mais non une hémoglobinurie. De plus, on n'a pas observé chez le cobaye de l'ictère, symptôme important dans la fièvre bilieuse. D'autre part, les recherches ultérieures entreprises dans le but de découvrir ce spirochète n'ont pas été couronnées de succès.

Citons P. Talliamides (1) qui, sur quatre-vingts malades qu'il a traités à Salonique (1928) n'a jamais pu retrouver chez aucun d'eux une spirochète dans le sang ou les urines. Soromenho (2) en 1930 signala la présence de spirochètes dans les excréments de

1. O. Talliamides : Zur Behandlung des Schwarzwasserfiebers. *Arch. f. sch. u trop. Hyg.*, 1928.

2. Soromenho : Spirochaetes in the faeces of patients with Blackwater fever. *Lancet*, 8 nov. 1930.

7 malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinique en Afrique Orientale Portugaise. Mais la recherche de ce spirochète effectuée dans le sang et les urines des mêmes malades fut absolument négative. En somme, les très rares cas où le spirochete est identifié, ne se rencontrent qu'en Afrique tropicale et particulièrement au Congo, aux environs de la Rivière noire, tandis que dans le reste du globe, ou ne les a jamais signalés. C'est pourquoi de nos jours, la théorie spécifique ne semble pas rallier beaucoup de suffrages. Devant l'incertitude de chaque thèse prise individuellement, quelques auteurs modernes comme Joyeux, paraissent disposés à adopter une vue plus éclectique de la question. Ils considèrent la fièvre bilieuse hémoglobinique non comme une entité morbide bien définie mais comme un syndrome pouvant relever de causes différentes et indépendantes l'une de l'autre : paludisme, quinine, spirochète. Il va sans dire que pareille conception est, dans une certaine mesure, séduisante, mais elle semble loin de satisfaire tous les esprits et le débat sur la fièvre bilieuse reste plus que jamais d'actualité.

Etiologie

— La fièvre bilieuse hémoglobínurique est-elle une maladie à spirochète ?

Nous avons déjà signalé la tentative qui au début du siècle, voulait faire de la fièvre bilieuse hémoglobínurique une maladie à virus spécifique.

Sambon (1) écrivit vers 1899 que la fièvre bilieuse s'était parfois montrée en véritables épidémies chez les indigènes de l'Afrique intertropicale, qui d'ordinaire étaient réfractaires vis-à-vis de la malaria et qui ne prenaient jamais de quinine. Un pareil fait, s'il était démontré, aurait apporté un argument de grosse valeur en faveur de la théorie spécifique. Malheureusement, la plupart des auteurs protestent contre cette affirmation et signalent la remarquable immunité de la race noire à l'égard de cette affection. Vincent (2) signala vers 1900 que dans certaines contrées, la fièvre bilieuse sévit à l'état épidémique. Ne parlait-on pas de l'épidémie qui se

1. Sambon : *Journal of tropical medicine*, 1899.

2. Vincent : Contribution à l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobínurique. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, 1900.

déclara parmi les travailleurs employés au percement de l'isthme de Corinthe ? Ne citait-on pas celle qui vers 1885 décima l'armée chinoise à la frontière du Tonkin ? Enfin celle qui envahit les travailleurs occupés au chemin de fer du Congo ? Mieux encore, on a signalé plusieurs cas simultanés survenus dans les maisons, les casernes, les écoles. Vincent, à l'Hôpital de Marseille, fut frappé à un moment donné par le nombre de malades français rapatriés atteints presque simultanément de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il existe dans la littérature médicale plusieurs faits de ce genre qui incitent un certain nombre d'auteurs à rechercher la possibilité d'une origine spécifique de l'affection.

Yersin, (1) en 1895, chez deux malades atteints de fièvre bilieuse a trouvé dans les urines recueillies aseptiquement un petit bacille qui poussait bien sur gélose et qui, inoculé aux animaux, donnait lieu à une septicémie aiguë. L'année suivante, Bréaudat (2) a retrouvé dans les urines de 6 malades pris d'accès hémoglobinurique, le bacille antérieurement isolé par Yersin, mais ce germe qu'il a pu bien étudier dans la suite n'était autre que le colibacille si fréquemment rencontré dans l'urine des graves infectés.

Sambon eut une vue très originale de la question,

1. Yersin : Notes succinctes sur la fièvre bilieuse hématurique *Archives de médecine navale*, 1895.

2. Bréaudat : Contribution à l'étude bactériologique de la fièvre bilieuse hématurique au Tonkin. *Annales de médecine navale*, 1896.

mais celle-ci, nous allons le voir, a le tort de s'appuyer sur des considérations purement théoriques plutôt que sur des faits expérimentaux.

Sambon rappela en effet que la fièvre du Texas ou hémoglobinurie des bovidés est due à un protozoaire spécial identifié en Amérique, chez les ruminants par Smith et Kilborn et qui est désigné sous le nom de « *piroplasma bigeminum* ». Ce parasite a déjà été découvert en Europe en 1880 par le Professeur Babes de Bucarest, d'où le nom de babésiose donné à cette hémoglobinurie des moutons. Etant donnée la similitude clinique qui existe entre cette dernière et la fièvre bilieuse hémoglobinurique de l'homme, Sambon est enclin à penser qu'il s'agit peut-être là de deux modalités d'une seule et même affection. Cette hypothèse est très séduisante mais l'expérimentation n'a pas permis de la vérifier. Les babésioses ont été reconnues bactériologiquement chez le chien, le porc, le cheval mais jamais chez l'homme.

Pendant la guerre, la découverte du spirochète de la fièvre ictérohémorragique souleva de nouveau la question de la spécificité de la bilieuse, et ouvrit une voie nouvelle aux chercheurs. En effet la fièvre bilieuse, par ses symptômes cliniques tels que l'ictère, l'irrégularité de la courbe thermométrique, la rachialgie, l'allure récidivante de son évolution, rappelle une affection spirochétienne.

En 1918, Schüffner (1) a décrit l'association d'un spirochète à l'hématozoaire de la tierce maligne

chez un Javanais atteint d'une fièvre ictérigène ayant les allures de la fièvre bilieuse hémoglobino-urique. Les spirochètes très nombreux ne se montrèrent pas pathogènes pour le cobaye. Schüffner conclut à l'existence d'un nouveau type de spirochète, le « *spirochaeta ictero-hemoglobinuriae* » (1). Deux ans plus tard ce spirochète fut retrouvé à Dakar par Noc (2) et Esquier.

Plus retentissante, fut la découverte faite par Blanchard et Lefrou à Brazzaville en 1922 sur deux malades européens atteints de fièvre bilieuse hémoglobino-urique. Du sang de ces derniers, ils obtinrent par triple centrifugation, comme pour la recherche du trypanosome, des spirochètes visibles dans le dernier culot de centrifugation. Ils mesurent 6 à 9 μ de long sur 0 μ 1 à 0 μ 2, et présentent 3 à 4 ondulations, parfois une seule à l'extrémité. Par inoculation au cobaye, Blanchard et Lefrou sont arrivés une fois à retrouver les spirochètes qui ont été transmis par passages successifs jusqu'au dixième, après quoi le virus a été perdu. L'animal présente de l'hématurie et non de l'hémoglobino-urie, des lésions congestives et hémorragiques. Le sérum d'un malade inoculé à un cobaye le protège contre une dose mortelle de virus. La culture n'a pu être obtenue.

1. Schuffner, Blackwater fever.

2. Noc, Les spirochètoses humaines à Dakar, *Bulletin Société de pathologie exotique*, 1920.

3. Blanchard et Lefrou, *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1922.

Blanchard et Lefrou ont pu mettre en évidence ce parasite chez deux autres malades dans les années qui suivirent sa découverte, ce qui porta à 4 le nombre de cas où le spirochète était identifié. En 1924 Van Hoof au Congo belge a signalé 3 nouveaux cas. Depuis, ce spirochète est rarement retrouvé. Les recherches de P. Talliamides (1928) sur 80 malades atteints de bilieuse, furent vaines.

Nous voyons donc que les résultats de ces recherches sont encore trop maigres pour qu'ils puissent nous fournir la preuve formelle d'une spécificité. Les quelques rares trouvailles sont toutes rapportées d'une partie bien déterminée de l'Afrique tropicale, de cette région du Congo dite du couloir et limitée aux environs de la Rivière noire et de la Lefini (Rhodain).

Plus récemment (1930) Soromenho (1) en Afrique portugaise, a observé dans la bile d'un malade mort de fièvre bilieuse hémoglobinurique, de nombreux spirochètes. Il se mit à les rechercher systématiquement dans le sang, l'urine et les excréments de malades en traitement pour la même affection. Sur sept cas examinés par l'auteur, les spirochètes ont été constamment retrouvés dans les excréments, ils sont très abondants à la période fébrile de la maladie mais il n'a pas été possible de les mettre en évidence dans le sang ou l'urine. Ces spirochètes ont de 3 à 7 μ avec 1 à 4 tours d'hélice, ils sont très

1. Soromenho : *Lancet*, 8 novembre 1930.

fins et rappellent le *T. eugyrata*. Soromenho tout en signalant ces observations, se demande quel rôle avaient pu jouer ces parasites dans la fièvre bilieuse hémoglobínurique. A l'heure actuelle, vue la rareté des cas semblables, et les difficultés qu'on a à cultiver ce parasite, il n'est pas possible d'apporter des éclaircissements sur ce point. Toutefois, les affections à spirochètes sont si nombreuses et si répandues en Afrique tropicale, qu'on est en droit de se demander si les quelques cas où l'on arrive à déceler chez le même malade, à la fois le spirochète et l'hématozoaire, ne sont pas le fait d'une simple coïncidence ? Il existe, selon toute vraisemblance, des formes associées où à la fièvre bilieuse, véritable complication du paludisme, s'ajoute une infection spirochétienne. Quelle sera alors l'influence de cette dernière sur la bilieuse ? A-t-elle une action favorisante ? Influe-t-elle sur les symptômes et la marche de la fièvre bilieuse, aggrave-t-elle son pronostic ? C'est en ce sens et en ce sens seulement que la question « des infections mixtes » dont on a si souvent parlé depuis la découverte de Blanchard et Lefrou, nous paraît avoir quelque intérêt.

II. — La fièvre bilieuse hémoglobínurique a-t-elle pour cause l'absorption de la quinine ?

Nous avons déjà signalé au début de cet ouvrage qu'un auteur grec, Berettas avait observé vers 1856

des cas d'hémoglobinurie due à l'ingestion de quinine. Plus tard beaucoup d'auteurs avaient remarqué le même fait, ce qui amena le doute sur la conception paludéenne admise jusqu'alors. Jaccoud fit vers 1876 une longue communication à l'Académie de Médecine où il exposa le mémoire du Professeur Tomaselli relatif à l'origine de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Dans ce mémoire on trouva groupées un grand nombre d'observations de malades chez qui l'absorption de la quinine seule suffisait à provoquer la fièvre, l'ictère et l'hémoglobinurie. A la Guadeloupe Duchassaing, Corror et Carreau remarquèrent le même fait. Koch (1) prétendit que tous les cas de fièvre bilieuse étaient dus à la quinine. Plehn donna un pourcentage de 87 % et Dæring 97 %.

A côté des faits d'observation, les partisans de la théorie quinique invoquèrent encore des arguments d'ordre thérapeutique. Ils insistèrent sur l'inefficacité de l'emploi de la quinine dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ainsi Cardamatis (2) sur une statistique de 2162 cas traités a noté une mortalité 2 à 3 fois plus grande, chez les malades traités par la quinine que chez les malades traités par d'autres moyens. Plus précisément sur 100 cas traités par la quinine il y avait une mor-

1. Koch : *Über schwarzwasserfieber. Archiv. für schiffs und Tropen. hygiene*, 1899.

2. Cardamatis : *Considérations générales sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Bulletin de la société de médecine de Gand*, 1900.

talité de 23 % et sur 100 cas non traités par la quinine il y avait seulement une mortalité de 7 %.

A l'heure actuelle, beaucoup de médecins, qu'ils soient partisans ou non de la théorie quinique, reconnaissent le bien-fondé de cet argument. La plupart n'emploient la quinine qu'avec beaucoup de prudence, par petites doses chaque fois qu'ils se trouvent en présence de cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cela ne veut pas dire qu'ils acceptent la théorie quinique comme vraie. Nous verrons un peu plus loin pourquoi les sels de quinine, employés sans règle, sont susceptibles de provoquer une crise d'hémoglobinurie et que leur emploi dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique doit être soumis à de strictes indications.

Avant d'en venir là, nous tenons tout d'abord à rendre compte des principales objections qu'on a opposées à la théorie quinique. Nous devons mentionner l'argument qui établit une différence clinique fondamentale entre la crise hémoglobinurique provoquée par l'ingestion de quinine et la fièvre bilieuse hémoglobinurique elle-même. Laissons la parole à F. Roux (1), un adversaire résolu de la théorie quinique.

« Il est certain, dit-il, que chez quelques individus prédisposés l'administration de la quinine est suivie d'hémoglobinurie. Mais celle-ci ne ressemble en rien ni dans sa marche ni dans ses suites à l'hémoglobi-

1. F. Roux : Etiologie et traitement du paludisme et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

nurie observée dans la fièvre bilieuse. En effet, elle cesse rapidement d'elle-même après la suppression de la quinine. S'il s'est produit un mouvement fébrile, il n'est jamais très prononcé. Les urines restent abondantes et la crise se termine en quelques heures, 12 au maximum. »

Nous savons qu'il y a des auteurs qui ne partagent pas cette manière de voir. Ceux-là prétendent qu'au point de vue de la symptomatologie, l'hémoglobinurie née d'une absorption de quinine, est précédée de frisson, s'accompagne d'une fièvre intense, d'ictère, de vomissements, bref elle est identique à la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Personnellement, nous avons souvent eu l'occasion, pendant notre séjour à Hanoï, d'observer des accidents dus à l'ingestion des sels de quinine et relevant de l'idiosyncrasie. Ces accidents peuvent survenir à des personnes saines, sans passé paludéen et qui prennent de la quinine à titre prophylactique. Chez ces dernières cependant nous n'avons jamais noté l'hémoglobinurie, et ce qui domine le tableau clinique de ces accidents c'est surtout l'éruption urticarienne, le prurit intense, la dyspnée, l'angoisse, manifestations plutôt rares dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

En dehors de cette objection dont la valeur pour quelques-uns reste encore discutable, il y en a d'autres qui paraissent avoir plus poids.

Si en effet la bilieuse était réellement due à l'ingestion de quinine, comment expliquerait-on

l'absence de cette affection dans certains foyers paludéens où l'on fait cependant une grande consommation de quinine ? Comment expliquerait-on qu'elle reste limitée à certaines contrées du globe alors que l'usage de la quinine est si répandu ? Autant de questions auxquelles il serait malaisé de répondre si l'on admettait la quinine comme cause première de la crise bilio-hémoglobinurique. Enfin, objection décisive : On connaît d'innombrables cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique ayant éclaté chez des individus qui n'ont jamais pris de quinine. Il suffit pour cela de lire les observations recueillies par Cardamatis en Grèce, par Plehn au Cameroun, par Ziemann en Afrique... Du reste, autant qu'on peut en juger par les écrits laissés par les anciens, il paraît très vraisemblable que la fièvre bilieuse hémoglobinurique existait déjà du temps d'Hippocrate, c'est-à-dire à une époque où il n'était pas question de quinine ni même de quinquina ! Pour toutes les raisons exposées plus haut, il semble qu'on puisse rejeter l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre la quinine et la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Et pourtant, dans plusieurs circonstances, l'action provocatrice de la quinine est si frappante, pour qu'on puisse dire qu'elle s'offre à l'esprit à la manière d'une expérimentation. Voici à titre d'exemple une observation que nous empruntons à J. Rieux (1).

1. J. Rieux : La fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Le Journal des Praticiens*, avril 1930.

« Un soldat d'infanterie coloniale âgé de 34 ans contracte le paludisme à Madagascar en novembre 1919. Il est rapatrié en avril 1920. En mai suivant surviennent cinq à six accès de fièvre, traités par le sulfate de quinine dont le malade possède une provision et dont il use assez largement : une demi-cuillerée à café du médicament enrobé dans une feuille de papier à cigarette. Le 16 juin au soir il éprouve une sensation de lassitude. Le lendemain matin redoutant un accès de paludisme il prend spontanément à 5 heures du matin sa dose habituelle de quinine ; à 8 heures frisson, lombalgie, urines noires. Transporté dans notre service du Val-de-Grâce la numération globulaire donne 2.500.000 hématies, l'hémoglobine est tombée à 20 %. Présence de plasmodium precox. A partir du 18 juin anurie absolue. Mort au 8^e jour par urémie à forme gastro-intestinale.

« Dans cette observation, conclut Rieux, le rôle de la quinine est indéniable et... presque expérimental. Notons aussi qu'elle est prise sans contrôle et d'une manière massive. Enfin elle est prise par intermittence : le malade en a pris en mai, puis trois à quatre semaines après il en prend à nouveau et cette fois déclenche l'accès hémoglobinurique. »

Chez la malade que Chabrol (1) soigna à l'hôpital Saint-Antoine en 1929, nous notons pareillement une intermittence dans la prise de quinine. Il s'agit

1. Chabrol, Cachera et Waitz : Biliéuse hémoglobinurique et tierce maligne. *Paris médical*, mai 1930.

d'une jeune femme de 23 ans qui a eu du paludisme au Cameroun depuis 1926. Pendant 3 ans, elle prenait régulièrement 0,50 centigrammes de quinine par jour.

En 1929 au moment où elle fit sa première crise hémoglobinurique, elle avait interrompu la quinine quatre mois auparavant. Un premier traitement quinique, commandé par la présence d'hématozoaires dans le sang (*plasmodium vivax* et *plasmodium falciparum*) avant donné des résultats satisfaisants, la courbe fébrile tomba de 40° à 37°, et la coloration rouge cerise des urines avait disparu en quelques jours. Alors que tout allait bien, une injection intraveineuse de 1 gr. de quinine en solution dans 100, cmc de sérum glucosé provoque un nouvel accès d'hémoglobinurie. Il a fallu supprimer complètement la quinine pendant deux semaines pour qu'il n'y eût plus d'hémoglobinurie.

Le rôle provocateur de la quinine est donc indéniable et pourtant cette action n'a rien d'absolu. D'autres agents médicamenteux comme l'antipyrine, l'aspirine, la salipyrine (Rieux) (1), la phénacétine (Gœbel) (2) sont susceptibles de jouer un rôle semblable à celui de la quinine. Nous savons aujourd'hui que la quinine est rangée parmi les médicaments de choc, capable de déterminer chez un individu déjà sensibilisé une crise d'anaphylaxie. Chez un malade donc, une première ingestion

1. Rieux : *Journal des Praticiens*, avril 1930.

2. Gœbel : *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1921.

de sels de quinine constituerait une ingestion préparante en sensibilisant les hématies vis-à-vis de ces sels, puis après une période latente de quelques semaines ou de quelques mois une nouvelle ingestion de ces mêmes médicaments déclenche une crise anaphylactique, cette crise est caractérisée par de la fièvre, de l'urticaire, des crises d'asthme et même de l'hémoglobinurie.

A ce moment, si on étudie le sang, on peut constater d'importantes modifications : chute de la pression sanguine, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, raréfaction des hémotoblastes, altération de la coagulabilité du sang, bref toutes les manifestations d'un « choc hémoclasique ». Il est donc permis de penser que l'hémolyse qui s'observe dans le sang relève dans ce cas particulier, d'un choc hémoclasique. La plupart des auteurs modernes admettent cette hypothèse (Joyeux). Pour éviter ce choc, il faut préparer l'organisme qui est sensibilisé vis-à-vis des sels de quinine, à subir de petites doses de ces médicaments comme l'a conseillé Pasteur Vallery-Radot, (1) avant de lui en faire absorber la dose thérapeutique réellement efficace. C'est la méthode antianaphylactique. On a proposé dans le même but, des médicaments anti-choc comme le chlorure de calcium dont l'action antihémolytique a été cliniquement et expérimentalement démontrée par Vincent et Dopfer.

1. Pasteur Vallery-Radot : A propos de l'anaphylaxie à la quinine. Société de pathologie exotique, séance 7 juillet 1920.

Ainsi donc, pour nous résumer, la quinine prise dans certaines conditions, surtout à doses massives ou par intermittence, est susceptible de provoquer une crise hémoclasique telle, que sur un terrain paludéen, elle déclenche facilement une hémoglobinurie. Car, pour nous, le terrain paludéen est tout, et la quinine ne saurait avoir qu'une action favorisante dans le déclenchement de la fièvre bilieuse hémoglobininurique, au même titre, nous l'avons dit, qu'un autre médicament comme l'antipyrine ou la phénacétine.

Nous verrons d'ailleurs plus loin que d'autres causes que la quinine peuvent être invoquées comme causes occasionnelles amenant l'accès bilio-hémoglobinurique, tel que le froid ou le refroidissement, tel qu'un accès de fièvre soit paludéenne ou autre. Pour le moment, nous voulons simplement montrer qu'il faut se garder d'exagérer le rôle de la quinine et que la théorie quinique a eu tort de la considérer comme la cause première de la maladie.

III. — La fièvre bilieuse hémoglobininurique est-elle une forme de paludisme ?

Les anciens auteurs qui, les premiers, avaient observé la fièvre bilieuse hémoglobinurique, étaient frappés par ce fait que les individus atteints de cette affection avaient été tous des paludéens avérés. D'autre part, ils croyèrent voir une similitude clinique entre le paludisme aigu et l'accès bilieux,

lequel est également caractérisé par un frisson initial, une température brusquement élevée avec parfois des rémissions. C'est ainsi qu'ils rangèrent sans discussion la fièvre bilieuse hémoglobínurique parmi les accidents aigus du paludisme. Aujourd'hui, l'étude de la répartition géographique et de la distribution ethnographique de la maladie, l'étude de son apparition et de son développement dans certaines contrées jusqu'alors indemnes de paludisme comme les Hauts Plateaux de Madagascar, et enfin l'étude parasitologique du sang de malades, tout cela démontre surabondamment le rapport étroit qui existe entre la fièvre et le paludisme. Mais comment concevoir la nature de ce rapport ? Ici les opinions varient et la discussion est loin de se clore.

D'abord, au point de vue de la répartition géographique des deux affections, nous observons déjà quelques différences.

La fièvre bilieuse est surtout répandue dans la portion intertropicale de l'Afrique. Elle est endémique à Madagascar. Elle sévit aux Antilles dans la portion intertropicale de l'Amérique. En Asie on la rencontre au Tonkin, en Annam, au Laos et dans l'Inde. En Océanie, on compte des cas sporadiques dans les Indes néerlandaises, mais la maladie paraît commune dans la Nouvelle-Guinée et aux Hébrides. En Europe, on l'observe sur le pourtour de la Méditerranée, en Grèce et en Sicile.

En comparant le domaine géographique décrit ci-haut de la fièvre bilieuse hémoglobínurique avec

celui du paludisme, nous constatons que la bilieuse est limitée à des zones beaucoup plus restreintes mais toujours incluses dans le grand domaine du paludisme. Mais pourquoi la fièvre bilieuse épargne-t-elle des pays franchement impaludés comme l'Algérie, la plus grande partie de l'Inde et le Siam ? Ainsi en Algérie, Laveran (1) n'a observé qu'un seul cas pendant un séjour de cinq ans. Brault a signalé un autre cas à Alger et enfin Coste a publié 25 observations de fièvre bilieuse dans la région d'Arzew. Dans l'Inde les observations sont encore plus rares. Au Siam où le paludisme est très répandu, le Dr Cort (2) n'a observé depuis 1916 qu'une douzaine de cas sporadiques dans tout le pays.

La fièvre bilieuse n'a donc pas à la surface du globe exactement le même territoire que le paludisme. Mais est-ce une raison suffisante pour séparer les deux affections, en faire deux entités indépendantes l'une de l'autre comme le prétendent les adversaires de la théorie paludéenne ? Il ne le semble pas. Nous croyons que le fait qu'il y a des territoires où la bilieuse ne coexiste pas avec le paludisme, est très explicable. On a remarqué que la fièvre bilieuse hémoglobinurique est habituellement en rapport avec le paludisme grave.

Dans les régions où le paludisme revêt une forme sévère, l'existence de la fièvre bilieuse est cons-

1. Laveran : Traité du paludisme.

2. Cort : Epidemiology of blackwater fever in Siam. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1929.

tamment signalée. Ainsi dans l'île Maurice, les cas d'accès hémoglobinurique s'observent uniquement sur le littoral où le paludisme s'avère d'une façon particulièrement grave, tandis que sur les hauts plateaux où le paludisme est bénin, « l'accès jaune » ne se voit presque pas (Vinson, Thèse de Paris, 1928). En Afrique, dans les forêts de la zone inter-tropicale, où les conditions de climat entretiennent un paludisme à formes sévères, on assiste au développement d'une bilieuse grave.

On peut multiplier les faits de ce genre. En Indochine, par exemple, nous constatons que la fièvre bilieuse hémoglobinurique sévit avec une extrême fréquence dans les hautes régions du Tonkin et du Laos, foyers de paludisme cachectisant, tandis qu'elle est inconnue dans le delta et sur la côte. Les quelques cas que [nous avons eu l'occasion de connaître à l'hôpital d'Hanoï, provenaient tous des infirmeries installées dans les hautes régions de Lai-Chau de Hagiang ou de Lao-Kay. Ces malades, tous des travailleurs ou des miliciens de la « Garde indigène » avaient séjourné plus ou moins longtemps dans les régions insalubres et présentaient à l'examen une rate très augmentée de volume.

Toutes ces constatations nous semblent suffisantes pour expliquer que la fièvre bilieuse ne se rencontre pas partout où il y a le paludisme et qu'elle est surtout en rapport avec les zones à palu-

disme grave. Le D^r Clarac (1) n'a-t-il pas dit que les hématozoaires de la malaria ne sont pas toujours identiques, que sous certains climats, ils peuvent prendre une virulence particulière, amenant des troubles organiques différents ? Firket (2), lui, fait jouer un rôle important au terrain, au climat dans le développement de la fièvre bilieuse hémoglobínurique. Celle-ci serait surtout une maladie de pays neufs et sauvages. Elle se développerait là où l'hygiène et le confort manquent... Nous ne voulons pas nous étendre davantage sur toutes ces explications qui ont chacune une incontestable valeur. Pour nous un fait reste acquis : la fièvre bilieuse hémoglobínurique est étroitement liée au paludisme et si dans beaucoup de contrées de la terre on n'observe pas la coexistence des deux affections, ce n'est pas là une raison suffisante pour les séparer l'une de l'autre.

Si nous abordons l'étude de la distribution ethnographique de ces deux affections, nous remarquerons qu'il y a un parallélisme frappant entre elles. La race blanche par exemple qui semble très réceptible vis-à-vis du paludisme, l'est au même degré vis-à-vis de la fièvre bilieuse. La race jaune est un peu moins sensible à l'égard de l'une et de l'autre affection. La race noire paraît présenter une certaine immunité vis-à-vis de la bilieuse mais

1. Clarac : Congrès de médecine, 1900.

2. Firket : Etiologie et prophylaxie de la fièvre bilieuse hémoglobínurique, Congrès de médecine, 1900.

ici il importe d'apporter quelques précisions. En Afrique, la maladie semble épargner le noir autochtone, mais il n'en est pas de même pour le noir provenant de pays dont le climat diffère de celui où règne l'hémoglobinurie, témoin les nègres de Barbades recrutés vers 1890 pour les travaux du chemin de fer du Congo.

D'une façon générale, l'indigène se montre très résistant, aussi bien pour le paludisme que pour la fièvre bilieuse et c'est l'immigrant qui subit le plus souvent les attaques graves de ces deux maladies. En Indochine nous avons pu faire la même constatation. En Annam, dans les régions insalubres de Kontum et de Bamethuot, les indigènes, les Moïs montrent une capacité de résistance extraordinaire à l'égard de la tierce maligne. Ils guérissent le plus souvent avec l'ingestion de quelques cachets à 0,50 centigr. de quinine, alors qu'avec les immigrants annamites et français, on a toujours recours à de fortes doses intramusculaires et intraveineuses pour venir à bout de ces accès. Les Moïs font rarement des accès pernicieux, on ne les voit presque jamais en proie à une crise biliohémoglobinurique, tandis que du côté des Annamites immigrants ces cas sont légion. Au Laos, chose semblable a été observée par le Dr Mathieu (1). Ce dernier a soigné à l'hôpital de Luang Prabang 27 cas de fièvre bilieuse

1. H. Mathieu : Notes sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique à Luang Pravang. *Bulletin médico-chirurgical de l'Indochine*, janvier 1931.

hémoglobininurique. Sur les 27 malades, il n'y avait pas un Laotien. Tous étaient Chinois ou Annamites, ceux dont la réceptivité à l'égard du paludisme est plus marquée que celle de la race autochtone.

Nous pouvons multiplier les faits de ce genre. Pour le moment, nous les croyons suffisamment concluants pour nous permettre de dire qu'il y a, au point de vue de la réceptivité de chaque race vis-à-vis du paludisme d'une part et de la fièvre bilieuse d'autre part, un parallélisme entre les deux affections.

En dehors de cette similitude dans la distribution ethnographique des deux maladies, nous devons signaler les cas très suggestifs où en même temps qu'on observe une épidémie de fièvre paludéenne, une recrudescence dans ce même foyer, de fièvre bilieuse hémoglobininurique. Ce fait a été constaté dans l'armée chinoise combattant à la frontière du Tonkin. Faut-il rappeler encore l'épidémie qui eut lieu au moment du percement de l'isthme de Corinthe? Le P^r Fontoynt (1) qui a pu assister à l'établissement et au développement de la fièvre bilieuse hémoglobininurique à Madagascar, est frappé par l'extension simultanée de cette affection et du paludisme. « Il est impossible, déclare-t-il, de ne pas constater le rapport existant entre cet accroissement et l'extension concomittante du paludisme.

« Dès que la population indigène de Tananarive a

1. Fontoynt : La fièvre bilieuse hémoglobininurique à Tananarive. *Presse médicale*, septembre 1908.

eu le sang rempli d'hématozoaires, la fièvre bilieuse hémoglobinurique est apparue ».

De tous ces faits, nous pouvons conclure qu'il y a un rapport étroit entre la fièvre bilieuse et le paludisme. Mais quelle est la nature de ce rapport ? Doit-on considérer cette fièvre comme un accès paludéen franc, un accès pernicieux comme le prétendit Clarac ? Ici les opinions sont très partagées.

Les auteurs qui veulent assimiler la fièvre bilieuse à un accès pernicieux, se basent sur ce fait que la présence d'hématozoaires dans le sang de malades pris d'accès bilieux est constante. Or les recherches effectuées jusqu'ici par les divers auteurs, ne semblent pas concordantes. Pour Stephens et Christophers, les hématozoaires sont positifs dans 94 % des cas le jour qui précède l'accès, ils sont encore positifs dans 70 % le jour de l'accès et dans 20 % des cas le lendemain de l'accès. En Rhodésie J. C. Thomson (1) avait entrepris en 1924 des mêmes recherches. Il en concluait que dans tous les cas de fièvre bilieuse il a rencontré le parasite de la tierce maligne soit dans le sang périphérique, soit dans le post-mortem sur frottis des organes.

Par contre, nombreux sont les auteurs qui n'ont pas eu d'aussi beaux résultats. Koch (2) prétendit n'avoir jamais eu un cas pur de fièvre bilieuse où

1. J. C. Thomson. Preliminary Report on the results of investigations into the causation of blackwater fever in southern Rhodesia, 1923.

2. Koch : *Zeitschrift für Hygiene*, XXX, n° 2.

la recherche de l'hématozoaire soit positive dans le sang. Le Moal n'a vu qu'une seule fois le parasite sur neuf cas qu'il a eu à traiter.

A quoi faut-il attribuer cet échec ? Le Ray (1) insiste sur l'importance du moment de la prise du sang. Plehn affirme qu'on ne peut trouver l'hématozoaire qu'au début de l'accès. Stephens et Christophers font remarquer la difficulté qu'ils ont d'obtenir une goutte de sang bien formée chez les malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinoïdique. Ils croient en outre que la teinte claire de cette goutte, sa nature huileuse, son étalement difficile sur lame diminuent pour une large part les chances de succès. Gaston et Dufougère (2) attachent une importance particulière à la façon de prélever le sang et la technique qu'il faut adopter pour la recherche des hématozoaires. Pour lui la technique suivante réussit à coup sûr dans tous les cas.

On prélève par une ponction veineuse au pli du coude du malade une quantité de sang sensiblement égale à 10 cmc. Pendant 10 minutes le sang est centrifugé dans un tube contenant 2 cmc. d'une solution de citrate de Na à 20 %. Le liquide qui surnage au-dessus du caillot est centrifugé une deuxième fois. On colore au bleu de Borel et au Gram.

Cette nouvelle technique permettra-t-elle aux

1. Le Roy : Contribution à l'étude de la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique observée aux pays chauds.

2. Gaston et Dufougère : Paludisme et fièvre bilieuse hémoglobinoïdique. Extrait de la *Revue de médecine et d'hygiène tropicales*, 1911.

chercheurs d'arriver à des résultats plus concordants? — Nous l'espérons, mais en admettant même qu'on arrive dans tous les cas à déceler le parasite de Laveran, cela ne nous force pas à croire que la fièvre bilieuse hémoglobínurique soit une forme pernícieuse de paludisme. En effet si la crise biliohémoglobínurique est réellement un accès malaríen, comment se fait-il qu'on observe si peu d'hématozoaires dans le sang de ces malades, alors que l'on trouve en abondance les hématozoaires dans les accès pernícieux. De plus dans l'accès pernícieux palustre on finit toujours par trouver le même parasite, soit le *plasmodium precox*.

Dans la fièvre bilieuse hémoglobínurique au contraire, on rencontre indifféremment n'importe quel agent, tantôt le *plasmodium precox*, tantôt le *plasmodium vivax*, tantôt le *plasmodium malaríæ*. Il n'y a donc pas lieu de parler d'action spécifique d'une race d'hématozoaire quelconque, dans la genèse de la fièvre bilieuse hémoglobínurique, et c'est là un point faible de la théorie de Clarac qui assimile la fièvre bilieuse à un accès pernícieux. Nous verrons, d'autre part, un peu plus loin, dans le chapitre de la pathogénie, que l'hémoglobínurie est précédée d'une phase d'hémoglobínhémie. Cette hémoglobínhémie est elle-même la conséquence d'une destruction de globules rouges, avec mise en liberté de l'hémoglobine dans le plasma sanguin. Or d'après Rieux (1) les hématozoaires seraient incapables de

1. Rieux *Journal des Praticiens*, avril 1930.

réaliser une hémoglobinhémie. « L'hématozoaire du paludisme, dit-il, est un grand destructeur d'hématies ; mais cette destruction répond à la digestion de l'hémoglobine à l'intérieur du globule et non à sa mise en liberté dans le plasma sanguin ; il y a si l'on veut dans le paludisme hémolyse intraglobulaire mais non extraglobulaire ; et c'est pourquoi dans l'accès pernicieux où le parasitisme globulaire est poussé parfois à un degré extrême (1 hématie parasitée sur 5, 3, 2 hématies) on n'observe habituellement pas d'hémoglobinurie, celle-ci serait d'observation courante, au lieu d'être une complication plutôt rare de l'infection malarique. »

Enfin, c'est un fait d'expérience que lorsqu'un colon européen arrive pour la première fois dans une région fortement impaludée, il présente pendant la première ou la deuxième année de séjour, des accès les plus violents d'infection palustre, leur sang est farci d'hématozoaires, il leur arrive aussi de faire des accès pernicieux, mais presque jamais pendant ce premier laps de temps, on n'observe chez eux d'accès bilio-hémoglobinurique. Cela semble prouver encore une fois que les hématozoaires ne sont pas les agents qui, par leur prolifération exagérée et l'élaboration de leur toxine, déterminent la crise de fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Nous voyons que les raisons sont nombreuses, qui nous permettent de réfuter la théorie paludéenne de Clarac. Mais nous n'aurons pas tout dit si nous ne signalons cette dernière objection d'ordre théra-

peutique. Si la fièvre bilieuse était due à la virulence et à la multiplication des hématozoaires, l'emploi de fortes doses de quinine dans ce cas devrait logiquement donner les meilleurs résultats. Malheureusement la pratique courante ne nous permet pas de souscrire à ce jugement. Les fortes doses de quinine se montrent presque toujours néfastes et la plupart des auteurs sont aujourd'hui d'accord qu'il faut employer ce médicament avec beaucoup de prudence.

Pour toutes ces raisons donc, nous nous refusons de croire que l'hématozoaire soit l'agent déterminant de l'accès bilio-hémoglobinurique. C'est qu'en réalité, la fièvre bilieuse apparaît comme une complication lointaine du paludisme et non comme une forme grave du paludisme dans laquelle on noterait l'extrême parasitisme des hématies. Elle serait au paludisme ce que l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* serait à la syphilis. Dans l'un et l'autre cas il y a une question de terrain, une dyscrasie à la faveur de laquelle une influence perturbatrice quelconque peut déterminer de l'hémolyse et consécutivement de l'hémoglobinurie.

Conclusion de l'étude étiologique

D'après l'exposé que nous venons de faire des théories et des discussions que chacune d'elles soulève, nous voyons que l'accord est loin d'être fait au sujet de l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Nous avons vu que la théorie spécifique ne nous a pas apporté de preuves suffisantes pour conclure à l'existence d'un germe à l'origine de l'affection. Il reste encore aux partisans de cette théorie de nous montrer que l'agent responsable de cette affection, spirochète ou autre, serait fixe et retrouvable dans le plus grand nombre de cas et qu'il se rencontrerait non seulement dans une zone bien limitée en Afrique, mais dans toutes les contrées où la bilieuse est signalée. Jusqu'à présent, les cas où l'on arrive à identifier le spirochète ictéro-hémoglobinurique sont rarissimes et les circonstances dans lesquelles on l'a découvert ne sont pas de nature à entraîner la conviction.

En faisant l'étude critique de la théorie quinique, nous avons vu les nombreuses objections qui ont été opposées à cette théorie. Et pourtant dans

certain cas son action dans la production de l'accès bilio-hémoglobinurique frappe l'imagination à la façon d'une expérimentation. Nous avons cru pouvoir expliquer ces faits en considérant la quinine comme un médicament de choc, c'est-à-dire un médicament capable dans des circonstances particulières de déterminer une crise hémoclasique dont l'hémolyse serait la conséquence. A ce point de vue, la quinine apparaît comme ayant nettement un pouvoir déclenchant dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Mais cette action de la quinine n'a d'ailleurs rien de spécifique. Qu'on fasse prendre aux malades prédisposés d'autres médicaments comme l'antipyrine, l'aspirine, la phénacétine et l'hémoglobinurie se produira de la même façon. Les partisans de la théorie quinique ont donc tort d'exagérer le rôle de la quinine et d'en faire la cause principale et unique de la maladie. Nous estimons qu'il faille lui attribuer un rôle plus modeste et la considérer comme simple cause occasionnelle dans la genèse de la fièvre bilieuse au même titre qu'une intoxication, qu'un refroidissement ou qu'une autre cause de perturbation humorale.

Nous avons montré, en exposant la théorie paludéenne, combien sont étroites les relations existant entre la fièvre bilieuse et l'infection palustre. Ces relations sont amplement démontrées par la constance des antécédents paludéens observés chez les malades atteints de bilieuse d'une part et par la superposition géographique des deux affections d'autre

part. Mais tout en reconnaissant l'évidence de ces relations, que personne du reste à l'heure actuelle, ne songe à nier, nous avons montré tout le tort de la théorie qui assimile la fièvre bilieuse hémoglobinurique à un accès pernicieux palustre et dans lequel les hématozoaires ou plutôt une race spéciale d'hématozoaires entreraient en jeu. En effet, les frottis de sang tendraient à démontrer qu'il n'existe pas chez le malade en proie à une crise de bilieuse, un nombre imposant d'hématies parasités comme cela se voit dans l'accès pernicieux. La recherche des parasites est d'ailleurs quelquefois négative et quand elle est positive, on observe indifféremment les trois variétés *præcox*, *vivax* et *malariae*.

Nous sommes donc amenés à penser qu'il faille concevoir d'une autre façon, le rapport qui lie la fièvre bilieuse au paludisme. Nous avons admis, d'accord avec beaucoup d'auteurs, que la fièvre bilieuse relève d'une certaine infection palustre chronique et grave, datant d'au moins une année. Ce fait est tellement vrai que les cas où l'on observe une attaque de bilieuse survenue à un néo-débarqué après quelques mois de séjour en Afrique peuvent être considérés comme exceptionnels (F. Roux).

Nous supposons donc qu'avant que la bilieuse hémoglobinurique s'installe chez un paludéen, une période de préparation est nécessaire. Que se passe-t-il dans le sang de ce paludéen pendant cette période de préparation ? Existe-t-il chez ce candidat à la bilieuse des modifications progressives des glo-

bules et du plasma qui ont pour résultat de favoriser l'hémolyse ? Bien d'obscurités entourent encore ces questions. Mais un fait est là et il est indéniable : c'est que chez le paludéen sujet à des accès de fièvre bilieuse, on note une fragilité globulaire anormale, démontrée par la lyse des hématies dans une solution de chlorure de Na à 5,8 ‰ (Le Dantec), (1). Cette fragilité globulaire est-elle due à une longue imprégnation des hématies par la toxine palustre comme c'est l'avis de W. A. Young (2) et de tant d'autres ? Ou bien résulte-t-elle de l'action combinée de la toxine palustre et de la quinine sur les globules rouges comme les expériences de Mario Ghiron (3) semblent le démontrer ? Les recherches entreprises jusqu'à ce jour ne nous permettent pas d'avoir des précisions là-dessus. Nous ferons remarquer au chapitre de la pathogénie qu'il semble acquis qu'il existe chez le paludéen en puissance d'hémoglobinhémie, une autohémolysine spécifique dont l'action à la faveur de certaines circonstances déterminées, provoque l'hémolyse et l'hémoglobinurie. Enfin d'autres auteurs veulent trouver dans les modifications des composants du plasma sanguin, une explication de l'origine de la fragilité globulaire. Ils insistent notamment sur la déminé-

1. Le Dantec : Précis de pathologie exotique.

2. Young A. theoretical suggestion as to the cause of so called « blackwater fever » and a few notes on treatment and prophylaxis. *Journal of trop. med. and hyg.*, t. XVI, déc. 1923.

3. M. Ghiron : *Archiv. für schiffs und Tropen. Hygiène*, 1927.

ralisation, sur l'hypocholestérinémie et sur la diminution de l'alcalinité du sang... Toutes ces questions ne sont pas encore mises au point mais nous estimons qu'elles seules, une fois résolues, pourront nous éclairer sur l'étiologie si complexe de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Nous pensons donc qu'au fond de la genèse de la bilieuse il y a un facteur important : un terrain paludéen particulier consistant en une modification de l'état humoral telle qu'il favorise l'hémolyse. A la faveur de cette dyscrasie sanguine, une cause de perturbation organique quelconque peut déclencher un accès hémoglobinurique. C'est ainsi que la quinine en amenant un choc hémoclasique peut parfois déclencher la maladie. Une intoxication par l'alcool, une autointoxication résultant des fatigues du surmenage, sont également capables de la produire. Enfin le froid ou plutôt le refroidissement a été souvent signalé comme cause provocatrice de l'accident. La question mérite qu'on s'y arrête un peu. C'est en effet un fait souvent noté que les paludéens rapatriés en France voient venir la bilieuse surtout au cours de l'automne et de l'hiver. A l'hôpital colonial de Marseille on a observé plusieurs cas simultanés parmi les rapatriés lorsque survint le froid. Chatrieux (1), en Afrique Occidentale, a signalé 3 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique où la relation avec le refroidissement

1. Chatrieux : Société de pathologie exotique, 1926.

brusque est bien nettement établie. Lemierre et Maurice Rudolf (1) ont rapporté de l'hôpital Bichatle cas d'une femme rapatriée, chez qui l'atteinte de bilieuse coïncida avec une recrudescence de froid au printemps de 1929. D'une façon générale, nous croyons pouvoir attribuer au froid, tous les cas de fièvre bilieuse d'apparence spontanée.

A ce point de vue, il nous paraît logique de rapprocher la fièvre bilieuse hémoglobininurique de l'hémoglobininurie paroxystique *a frigore*. L'une et l'autre ont la même allure, et reconnaissent le plus souvent comme cause déclenchante le froid. Leur mécanisme commun consiste en une hémolyse et une hémoglobinhémie. Enfin dans leur étiologie, on trouve aussi des éléments de comparaison. Si la fièvre bilieuse ne s'installe que sur un terrain paludéen très ancien, l'hémoglobininurie paroxystique *a frigore*, elle, ne survient que très tardivement à un syphilitique. Les deux affections relèvent, somme toute, d'une sorte de dyscrasie sanguine avec, toutefois dans le cas de l'hémoglobininurie paroxystique *a frigore*, prédominance des altérations plasmatiques sur les altérations globulaires (Boidin) (2).

Il ressort de toutes ces considérations, que nous pouvons regarder la fièvre bilieuse hémoglobininurique comme une complication lointaine de l'infection palustre, mais pour que cette complication

1. Lemierre et Rudolf : Sur un cas mortel de fièvre bilieuse hémoglobininurique.

2. Boidin : Les hémoglobininuries. *Le Monde médical*, 1925.

arrive, un second facteur occasionnel est nécessaire : soit l'absorption intempestive d'une dose de quinine, soit une intoxication ou une auto-intoxication, soit enfin l'action immédiate du froid et du refroidissement.

Pathogénie

Nous avons admis, d'accord avec la plupart des auteurs, qu'il y a chez le paludéen ancien, chronique, un état préalable du sang prédisposant à l'hémolyse. C'est la fragilité des hématies. Que cette fragilité des hématies relève de causes multiples, qu'elle soit le fait d'une longue imprégnation de toxine palustre sur les hématies, qu'elle résulte de l'action combinée de la toxine palustre et des sels de quinine, qu'elle soit la conséquence d'une modification du liquide plasmatique consistant en une hypocholestérinémie et une hypotonie, ou bien encore qu'elle soit due à un manque de substance protectrice des hématies, toutes ces hypothèses nous paraissent encore pleines d'obscurités, mais un fait est là : on constate chez un paludéen à la veille de faire un accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique, une diminution très nette de la résistance globulaire. Celle-ci peut être appréciée de la façon suivante : on emploie des solutions salines dont la teneur par litre en chlorure de sodium s'éloigne de plus en plus de la solution physiologique de 7 ‰ prise comme base. Normalement, les

globules rouges du sang d'individus sains, ne commencent à lyser que dans les solutions à 4 ‰. Dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique, la fonte des globules rouges commence déjà dans les solutions à 5,8 ‰ et l'hémolyse est totale à 4,8 ‰ (Le Dantec) (1).

Il est donc possible qu'à la faveur de cette diminution de résistance globulaire, une cause occasionnelle comme un refroidissement, une prise intempestive de quinine ou d'autres médicaments, un accès de fièvre, une intoxication (alcool) ou une auto-intoxication (fatigue, surmenage) provoque une érythrolyse, autrement dit une destruction plus ou moins considérable d'hématies, avec mise en liberté de l'hémoglobine dans le plasma. Cette hémoglobinhémie est constatée par beaucoup d'auteurs. D'après Kikuth (2), elle existerait surtout au début de l'accès bilio-hémoglobininurique et serait en général de courte durée. W. Yorke (3) prétend, au contraire, qu'elle s'observe pendant toute la durée de l'accès et persiste au moins un jour après la cessation de l'hémoglobininurie. Nous supposons donc qu'une partie de l'hémoglobine ainsi dissoute dans le plasma, apparaît directement dans les urines et donne de l'hémoglobininurie ; l'autre est transformée dans le foie

1. Le Dantec : Précis de pathologie exotique.

2. Kikuth : Arch. f. sch. u. trop. Hyg., 1927.

3. Warrington Yorke : Observ on fives cases of blackwater fever. Trans. R. Soc. trop. med. a Hyg., 1930.

en pigments biliaires mais en quantité si considérable qu'elle produit un ictère par polycholie.

A l'heure actuelle, cette explication de la pathogénie de la maladie semble la plus logique bien qu'elle ne soit pas la seule qui nous ait été proposée. Ainsi sur la pathogénie de l'ictère, Sacquepée eut une autre conception. Il a observé (1907) deux cas d'ictère survenus à des paludéens chez qui la résistance globulaire était très diminuée et il a conclu à un ictère d'origine hémolytique. Pour Calmette, le foie serait impuissant à transformer en matière colorante biliaire toute l'hémoglobine mise en liberté par la destruction globulaire. Une partie de cette hémoglobine diffuse dans les tissus, y subissant localement des modifications chromogènes diverses et les colorant en jaune. Plus récemment W. Kikuth a fait intervenir le rôle de la rate dans la genèse de l'ictère. Il a pu réaliser l'hémolyse expérimentale chez des animaux parmi lesquels un certain nombre ont été dératés. Chez ces derniers, il n'a pu observer l'ictère, tandis que ce symptôme est constant chez les premiers.

Toute la pathogénie de l'accès bilieux hémoglobinurique réside donc dans le mécanisme pathologique de l'érythrolyse initiale. Mais à quoi est due cette érythrolyse ? Nous allons énumérer les trois principales hypothèses qui tentent de l'expliquer.

1 ACTION HÉMOLYSANTE D'UNE TOXINE PALUSTRE SPÉCIALE ?

Beaucoup d'auteurs ont prétendu que l'hémolyse peut être provoquée par la toxine d'une race spéciale de plasmodium. Cette hypothèse ne nous paraît pas vraisemblable pour les raisons que nous avons exposées en faisant l'étude critique de la théorie paludéenne. En effet, elle tendrait à admettre que la prolifération des hématozoaires dans le sang suffirait à produire une érythrolyse et consécutivement une hémoglobinurie. Or, ceci est formellement démenti par les faits. Dans l'accès pernicieux, par exemple, nous assistons souvent à un parasitisme globulaire poussé jusqu'aux extrêmes limites (1 hématie parasitée sur 5, 3, 2 hématies) et pourtant nous n'observons pas d'hémoglobinurie. Rieux pense avec raison que la destruction des hématies par l'hématozoaire peut être parfois très brutale, mais que cette destruction répond plutôt à une digestion de l'hémoglobine à l'intérieur du globule et non à sa mise en liberté dans le plasma sanguin : il s'agit par conséquent d'une « hémolyse intra-globulaire ».

2° ACTION HÉMOLYSANTE DES SELS DE QUININE ?

Sur ce point l'accord est encore loin d'être fait entre les auteurs. Nous avons vu dans quelles con-

ditions une prise de quinine peut déterminer chez le paludéen un choc anaphylactique dont l'hémoglobinurie constitue une des manifestations. En citant les observations d'hémoglobinurie quinique, nous avons insisté sur la quantité de quinine que les malades avaient absorbée, et aussi sur l'intermittence observée dans ces prises de quinine. Mais en dehors de ces exemples qui relèvent de l'anaphylaxie, la quinine possède-t-elle par elle-même une action hémolysante sur les hématies ? A l'heure actuelle il est encore difficile de répondre à cette question, vu la différence des résultats auxquels ont abouti les divers expérimentateurs. Les uns prétendent que la quinine augmente la résistance des hématies et Bijon, De Balzi Verdozzi, sont de cet avis. Les autres croient réellement à l'action hémolysante de la quinine. Gilchrist admet des degrés d'action suivant les sels. Le bichlorhydrate et le sulfate sont très hémolysants tandis que le phosphate et le tannate le sont très peu. D'autres auteurs jugeant que la quinine, suivant sa provenance, était hémolysante ou non, admettent, ce qui est vraisemblable, mais au sujet duquel les recherches n'ont pas été faites, que l'hémoglobinurie serait due aux impuretés introduites ou laissées pendant la préparation quinique.

En 1927, Mario Ghiron a effectué des recherches sur l'action de la quinine en utilisant le sérum de quatre malades en proie à une grande attaque de bilieuse. Il a vu que ce sérum s'est montré doué de

propriétés hémolytiques *in vitro* à l'égard des hématies imprégnées de quinine. Parmi les globules rouges éprouvés provenant de divers malades ou de personnes saines, ce sont les globules rouges de paludéens atteints de tierce maligne ou de tierce bénigne qui se sont montrés les plus sensibles à l'hémolyse. M. Ghiron (1) estime que pour obtenir l'hémolyse la plus nette, le concours de deux éléments est nécessaire :

1^o Des globules rouges de paludéen et de la quinine.

2^o Du sérum de bilieux hémoglobinurique.

Et il conclut que dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, non seulement, il existe une « hémolysine » qui se manifeste lorsque les hématies ont absorbé de la quinine, mais encore que l'action de cette hémolysine s'exerce surtout quand les hématies proviennent d'un paludéen.

Nous voilà arrivés à la conception d'une substance hémolysante spécifique, d'une hémolysine. C'est actuellement l'avis de la plupart des auteurs. Nous allons voir d'où est née l'idée d'une hémolysine, comment celle-ci se forme et comment elle se révèle à nous, enfin en quelles circonstances elle entre en action.

1. M. Ghiron : Studien über die Pathogenese des Schwarzwasserfieber. *Archiv. für Schiffs und Tropen Hygiène*, 1927.

3^o ACTION D'UNE HÉMOLYSINE SPÉCIFIQUE.

Cette théorie a été émise par Christophers et Bentley. Pour la bien comprendre, il importe de connaître la préparation et la composition d'un sérum hémolysant. Il suffit pour le préparer d'injecter dans le péritoine d'un animal A des globules difibrinés d'un animal B. Après avoir reçu 2 ou 3 injections intrapéritonéales à 6,8 jours d'intervalle, l'animal A présentera un sérum hémolysant pour les globules de l'animal B. Tout laisse donc supposer qu'il existe dans le sérum de l'animal A, une substance active, ayant acquis la propriété de lyser les globules de l'animal B, et qui lui est spécifique. Cette substance s'appelle hémolysine. Elle a des propriétés un peu particulières. Ainsi, si on chauffe à 56° le sérum de l'animal A qui vient d'acquies la propriété hémolysante vis-à-vis des globules rouges de l'animal B, on s'aperçoit que cette propriété se trouve détruite après le chauffage. Si à ce moment on ajoute au sérum de l'animal A, un sérum neuf non chauffé, et qu'on le mette à nouveau en contact avec les globules de l'animal B, on voit l'hémolyse se produire. On admet donc que la propriété hémolysante est due à l'action combinée d'une sensibilisatrice spécifique qui résiste au chauffage à 56° et du complément ou alexine, existant dans tout sérum neuf et qui est détruit par chauffage à 56°.

Tout sérum hémolysant contient donc deux substances actives.

1^o L'alexine ou complément qui se trouve normalement dans tout sérum d'animal.

2^o La sensibilisatrice qui, absente d'un sérum normal, se développe dans le sang de l'animal qui reçoit les injections parentérales de globules rouges. C'est cette sensibilisatrice qui constitue en réalité l'hémolysine spécifique.

Chez le paludéen, qu'est-ce qui provoque la formation d'une hémolysine spécifique ? Cette dernière semble se produire par la destruction continuelle ou répétée des globules rouges par les phagocytes de la rate, du sang et de l'endothélium des vaisseaux. Cette autohémolysine ne s'emmagasinerait pas dans un organe fixe, elle serait en permanence dans la circulation et entrerait en action dès que l'organisme s'affaiblit sous une influence quelconque (fièvre, intoxication, refroidissement, médicaments divers).

En dehors de cette autohémolysine, il existerait d'après Widal et Rostaine dans le sang de l'hémoglobinurique une antihémolysine, laquelle a la propriété d'être paralysée par le froid. L'accès bilieux hémoglobinurique, s'apparenterait dès lors par son mécanisme intime, avec l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. En effet, normalement, il existe dans le sang un équilibre stable entre l'alexine et l'hémolysine d'une part et l'antihémolysine d'autre part et cet équilibre est stable à toutes les tempé-

ratures. Chez le malade sujet aux crises d'hémoglobinurie, au contraire, l'équilibre est instable et le froid sidère en quelque sorte l'antihémolysine et met en jeu l'action du complexe : hémolysine-alexine et l'hémolyse se produit, entraînant l'hémoglobinurie. En somme, il existerait, dans la crise d'hémoglobinurie, un phénomène de « choc hémoclasique » à la suite d'un véritable déséquilibre colloïdal du sang, lequel serait provoqué par le froid ou le refroidissement.

Traitement

La thérapeutique de la fièvre bilieuse est dominée par la question de l'opportunité ou de la non opportunité de la quinine. Ce médicament possède d'une part une action indiscutablement spécifique sur le paludisme et de l'autre nous l'avons vu, il favorise dans certaines conditions particulières, l'accès de fièvre bilieuse. Dès lors, chez un paludéen chronique, prédisposé à l'hémoglobinurie, nous sommes placés dans l'alternative ou de laisser évoluer les accès palustres ou de provoquer par l'administration de quinine une crise d'hémoglobinurie. Pourtant la pratique courante nous permet de dire que même dans ces cas, il ne faut pas proscrire délibérément l'usage de la quinine ; sous prétexte d'éviter un mal on risquerait d'en aggraver un autre. Nous devons donc utiliser la quinine mais avec une certaine prudence (Tanon, Westphal, *Revue de médecine et d'hygiène tropicale*). A un paludéen prédisposé à l'hémoglobinurie, nous éviterons les doses massives de quinine qui lui sont parfois très nuisibles. Nous nous garderons de dépasser la dose de 1 gramme par jour. Cette dose sera donnée de

préférence sous la forme d'injection intra-musculaire et en deux fois dans la journée. De plus nous croyons utile de faire observer qu'il ne faut pas laisser un trop long intervalle entre les séries de traitement quinique, l'intermittence dans l'administration de la quinine pouvant rendre l'individu excessivement sensible à ce médicament.

Pendant l'accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique, faut-il prescrire de la quinine ? La pratique nous enseigne que dans ces cas, la quinine agit peu, qu'elle n'a aucune action ni sur la marche, ni sur les symptômes de la maladie : Bien plus, elle peut être très nocive pour le rein qui dans ces cas est souvent très déficient. Il paraît logique dès lors de limiter l'emploi de la quinine à de strictes indications. En principe nous n'employons la quinine pendant l'accès de fièvre bilieuse que lorsque nous constatons en même temps sur les frottis de sang du malade, la présence d'hématozoaires et lorsque les reins nous paraissent en bon état. C'est alors que nous sommes amenés à donner quelquefois jusqu'à 1 gramme de quinine, au malade en pleine crise de fièvre bilieuse. Mais si l'examen des frottis de sang ne décèle pas d'hématozoaires, ou que nous constatons une diminution notable de la diurèse, nous nous abstenons prudemment de toute médication quinique.

Il paraît cependant que la crainte qu'on avait au sujet de l'hémoglobinurie quinique, s'est beaucoup atténuée depuis l'extension de l'usage du chlorure

de Ca. Ce dernier médicament possède un pouvoir antihémolytique vraiment remarquable. Les recherches de Vincent et Dopter l'ont prouvé expérimentalement. Nous avons souvent eu l'occasion d'employer le chlorure de calcium dans la fièvre bilieuse, et les résultats de ce traitement se sont montrés pleinement satisfaisants.

Avant d'administrer de la quinine à un malade sujet à une crise de bilieuse, nous lui prescrivons la potion suivante :

Chlorure de Ca.....	4 gr.
Sirop de groseille.....	30 gr.
Eau distillée.....	q. s. p. 100 cmc.

Il arrive des fois où cette potion par son goût désagréable et par l'état nauséeux qu'il engendre, est très mal tolérée par le malade. Alors nous avons recours à l'emploi d'un lavement à garder, ce dernier étant précédé d'un lavement évacuateur simple.

Chlorure de sodium.....	10 gr.
Eau distillée.....	200 cmc.
pour lavement à garder	

Pour combattre l'hémolyse nous avons encore à notre disposition le sérum antivenimeux de Calmette. Son usage dans la fièvre bilieuse connaît une vogue depuis la première observation de Boyé. On l'emploie soit en injection sous-cutanée, soit en injection intraveineuse à la dose de 30 cmc.

L'autohémothérapie a été essayée avec un succès

relatif. Il semble qu'on ne puisse faire fonds sur elle. En tout cas elle a donné quelques bons résultats sans qu'on puisse dire dans quelles conditions. Ce traitement reste encore à étudier.

Enfin il importe de ne pas négliger le traitement symptomatique classique qui dans l'immense majorité des cas a donné d'excellents résultats. Il consiste :

1° A soutenir l'état général du malade en tonifiant le cœur et en supprimant les vomissements.

2° A favoriser l'élimination des produits toxiques de l'organisme par une activation de toutes les fonctions d'excrétion.

3° A combattre la déminéralisation et l'hypotonie sanguine en utilisant soit le sérum physiologique ordinaire soit les sérums hypertoniques.

Pour relever l'état général, l'emploi de l'huile camphrée (0,40 ctgr. 2 fois par jour) ou de la sparteïne est indiqué. Les vomissements qui fatiguent le malade sont efficacement combattus par l'administration d'eau chloroformée ou d'une potion de Rivière.

Il faut favoriser la diurèse en prescrivant de l'eau lactosée, des tisanes de thé, de graines de lin, etc... et en appliquant des ventouses à la région lombaire.

Enfin pour relever la tension sanguine et pour combattre l'hypotonie nous avons employé du sérum physiologique à 9 ‰ à la dose de 1 litre par jour, par voie sous-cutanée. Ce sérum peut-il avoir un

effet néfaste sur le rein ? Quelques auteurs ont prétendu que la plupart des néphrites albuminuriques survenues au cours et à la fin de la fièvre bilieuse, proviennent de l'emploi abusif de ce sérum. Le D^r Mathieu a observé qu'au Laos chez beaucoup de malades traités par le sérum, la convalescence est longue et traînante parce qu'ils sont devenus albuminuriques. Ce médecin a cru devoir remplacer le sérum physiologique par le goutte à goutte glucosé rectal à 50 ‰ ce goutte à goutte étant continué même après que la diurèse normale est rétablie, c'est-à-dire dans la convalescence. Ce mode de traitement très inoffensif mérite d'être retenu.

Lorsque les phénomènes hémoglobinuriques ont totalement disparu et que le malade entre en convalescence, nous lui prescrivons de la quinine à la dose de 0 gr. 50 par jour, pour éviter un retour possible des accès palustres. Enfin nous hâtons le relèvement de ses forces par les injections quotidiennes de cacodylate de soude et en même temps nous combattons l'anémie toujours inhérente à cette maladie, par du protoxolate de fer.

Il nous reste à dire un mot de la prophylaxie de la maladie. Elle doit être confondue avec celle du paludisme. Une bonne hygiène générale : sobriété, alimentation rationnelle, habitation salubre est à recommander à ceux qui vont dans les régions fortement impaludées. De plus la lutte contre les anophèles, les moyens de protection des individus contre leur piqure doivent être envisagés. Enfin,

autant que possible, il faut rapatrier tous ceux qui, dans les régions insalubres, ont fait un premier accès de fièvre bilieuse. De cette façon ils ont plus de chance d'éviter un retour de l'accès qui pourrait être très grave.

Observations.

OBSERVATION I

Nguyen van D., 26 ans, coolie, est entré à l'hôpital du Protectorat le 8 janvier 1929, pour fièvre bilieuse déclarée.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Père vivant et bien portant.

Mère morte d'accès pernicieux palustre.

Deux frères bien portants.

Antécédents personnels. — Trois ans de séjour à Lai-chau (haute région du Tonkin).

A eu pendant ce séjour plusieurs accès de paludisme, à la suite desquels, il devient porteur d'une rate volumineuse.

A eu un premier accès de fièvre bilieuse vers le 10 octobre 1928, soit il y a 3 mois.

Revenu dans le delta du Tonkin depuis trois semaines le malade déclare avoir cessé de prendre la quinine préventive depuis 45 jours.

Pas de maladies antérieures graves en dehors du paludisme.

Nie tout antécédent vénérien.

Histoire de la maladie. — Le 7 janvier, après une marche assez fatigante, sous le soleil, notre homme ressent

un frissonnement, puis il a de la céphalagie et de la rachialgie. Rentré chez lui, il est courbaturé et n'a pas d'appétit. Croyant à un réveil possible de son paludisme ancien, il vient à 15 heures, dans le service de la consultation où il reçoit une injection de 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine et 30 grammes de sulfate de soude qu'il prend d'ailleurs de suite.

Vers 20 heures du soir : un frisson solennel puis vomissements bilieux, teint rapidement utérique. La fièvre atteint 40 degrés ; il y a émission d'urines très foncées. Le lendemain il se fait admettre à l'hôpital, dans notre service.

Etat à l'entrée. — (8 janvier) :

Prostration. Teint franchement ictérique. Vomissements bilieux répétés. Selles diarrhéiques de purgation frotement teintées.

Température : 39°3. Etat subdélirant.

Urines bitter contenant une grande quantité d'hémoglobine et quelques pigments biliaires. Emissions rares.

Sang : pas de présence d'hématozoaires.

Numération globulaire :

Globules rouges	3.000.000
Polynucléaires	3.500
Eosinophiles	30
Mononucléaires	1.500

Rate : hypertrophiée, débordant de 4 travers de doigt les fausses côtes.

Foie : douloureux à la percussion.

Poumon : Rien à signaler.

Cœur : tachycardie en rapport avec la température.

Traitement. — Cessation de toute médication quinique.

1^o Tisane lactosée.

2^o Potion au chlorure de calcium.

3^o Huile camphrée 0,40 cgr.

4^o Sérum artificiel à 9 % : 500 cmc. matin et soir.

9 janvier. — Amendement des symptômes : vomissements rares, ictère diminué. Fièvre le matin 38°7.

Etat plus lucide qu'hier.

Urines couleur rouge cerise : 500 cmc. toujours hémoglobinurique.

Même traitement que la veille.

10 janvier. — Amélioration très nette.

Plus de vomissements, L'ictère a regressé et ne persiste plus que sur la muqueuse conjonctivale.

Le malade a passé une nuit calme.

Température le matin 36°7.

Urines : 900 cmc. ne contenant que très peu d'albumine.

Nous continuons à donner du chlorure de calcium, de la tisane lactosée et de l'huile camphrée.

11 janvier. — Etat très satisfaisant.

Urines 1 l. 200 depuis hier, claires sans hémoglobine.

Une selle normale.

Le malade se lève, entre en convalescence.

Nous lui faisons reprendre la quinine à la dose de 0,50 ctgr. *per os* quotidiennement. Régime alimentaire ordinaire. Cure anti-anémique par le protoxalate de fer et le cacodylate de soude (0,20 ctgr. par jour en injection sous-cutanée).

18 janvier. — Bien rétabli, le malade sort sur sa demande

OBSERVATION II

Lê vãn Th., 47 ans, marchand de bois, est entré à l'hôpital le 24 décembre 1930 pour fièvre et ictère.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Père et mère décédés de choléra en 1917.

Une sœur bien portante.

Antécédents personnels. — Deux ans de séjour à Laokay (région très impaludée du Tonkin).

A contracté le paludisme pendant ce séjour.

N'a jamais présenté d'accès pernicieux.

Revenu à Hanoï, sa ville natale depuis le 20 août 1930, c'est-à-dire il y a 4 mois environ.

A suspendu la quinine préventive depuis 3 mois.

Histoire de la maladie. — La maladie actuelle aurait débuté le 22 décembre, sans cause apparente ; alors que le malade se trouvait sur les berges d'un fleuve, il ressentit un grand frisson, de la fièvre, de la radialgie. Il aurait pris des comprimés de quinine pendant 2 jours de suite sans constater une amélioration quelconque de son état et c'est ce qui le détermine à se présenter à nous.

Etat à l'entrée (le 24 décembre) :

Teint subictérique. Vomissements bilieux fréquents.

Urines rares, fortement hémoglobinuriques avec présence de pigments et de sels biliaires.

Température 39°3. On note un peu d'agitation.

Hématozoaires négatifs dans le sang.

Rate débordant de 3 travers de doigt les fausses côtes.

Foie douloureux à la palpation et à la percussion.

Traitement. — 1° Tisane lactosée.

2° A cause de l'intolérance du malade pour le chlorure de Ca par voie buccale, nous avons prescrit ce médicament sous forme de lavement à garder.

Chlorure de Ca..... 10 gr.

Eau distillée..... 200 cmc.

pour lavement (à garder)

3° Injection d'huile camphrée 0,40 ctgr.

4° Injection sous-cutanée de sérum artificiel 500 cmc.
matin et soir.

25 décembre. — La nuit a été relativement calme. Le malade a émis 500 cmc. d'urines renfermant de l'hémoglobine, des traces d'albumine, des pigments et sels biliaires.

Fièvre le matin : 38°2.

Vomissements rares.

Ictère en régression.

La douleur au niveau de la région hépatique persiste quoique très diminuée.

Le même traitement que la veille est appliqué.

26 décembre. — Etat très amélioré. Le malade urine depuis la veille 900 cmc. d'une urine très peu hémoglobinurique. Les vomissements cessent complètement et la peau prend une teinte normale.

La fièvre a disparu. Température 36°8 le matin. Plus de douleur à la région hépatique.

Nous suspendons le sérum artificiel ainsi que le chlorure de calcium, et nous instituons de suite une thérapeutique préventive par la quinine (0 gr. 50 par la bouche). Nous

avons pu constater que cette thérapeutique n'a aggravé en aucune façon l'hémoglobinurie.

30 décembre. — Le malade demande à rentrer chez lui après une très rapide convalescence.

OBSERVATION III

Tran-Van G., 30 ans, garde de 1^{re} classe, est entré dans notre service le 6 octobre 1930 pour paludisme.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Trois ans de séjour à Hagiang (Haute région du Tonkin).

A été hospitalisé plusieurs fois pour paludisme.

N'a jamais eu de fièvre bilieuse.

Revenu à Hanoï depuis 2 mois et pendant ce temps, il a suspendu complètement l'usage de la quinine préventive.

A eu la syphilis à l'âge de 21 ans.

Histoire de la maladie. — L'affection aurait débuté dans la nuit du 3 octobre. Le malade déclare qu'en rentrant d'une marche de nuit, par un temps brumeux et froid, il s'est senti mal à l'aise et a eu un grand frisson accompagné de fièvre et de céphalalgie. Il a pris un gramme de quinine et le lendemain la fièvre est tombée.

Mais le 5 octobre, il est pris à nouveau de tous ces malaises et la fièvre réapparut en même temps que l'ictère et les vomissements bilieux. Son état s'aggravait et il est venu nous demander l'hospitalisation dans la journée du 6.

Etat à l'entrée (6 octobre 1930) :

Température 39°5. Agitation.

Vomissements bilieux espacés. Teint subictérique.

Urines foncées mais ne contenant ni hémoglobine ni albumine et seulement de pigments biliaires.

Rate palpable, débordant de 4 travers de doigt les fausses côtes.

Foie normal mais douloureux à la pression.

Cœur : tachycarde en rapport avec la température.

Poumons : Râles de bronchite disséminés.

Dans le sang : schizontes de plasmodium vivax +.

Traitement. — Nous prescrivons de la quinine par voie buccale et par voie intramusculaire :

1° Injection de chlorhydrate de quinine 0,50 ctgr.

2° Quinine 0,25 ctgr. comprimé n° 2.

7 octobre. — La nuit a été calme.

La température est redevenue normale. Le malade accuse une fatigue invincible. Les vomissements ont disparu mais il reste un état nauséeux.

Nous continuons à prescrire de la quinine :

1° Injection de chlorhydrate de quinine 0,50 ctgr. ;

2° Deux comprimés de quinine de 0,25 ctgr. par la bouche.

Vers l'après-midi nous constatons que les urines sont rares et hautes en couleur mais ne contenant pas d'hémoglobine. Nous soupçonnons une bilieuse probable. En effet, vers 17 h., le malade est de nouveau pris d'un grand frisson et de vomissements bilieux abondants. Son teint devient rapidement ictérique. Léger délire. Rachialgie très marquée. Température 39°2.

A 20 h., le malade émet 150 grammes d'urine malaga contenant de l'hémoglobine et des traces d'albumine.

Nous lui donnons de suite une potion de chlorure de Ca, et une injection d'huile camphrée.

8 octobre. — Urines encore fortement colorées avec présence d'hémoglobine et de pigments biliaires.

La température est redevenue normale et les vomissements ont cessé. L'ictère a regressé.

Nous prescrivons : tisane lactosée, potion au chlorure de calcium, huile camphrée, sérum artificiel.

9 octobre. — Urines bien éclaircies mais contenant encore de l'hémoglobine. Ictère à peine marqué sur les conjonctives.

Même traitement que la veille.

10 octobre. — Urines abondantes, claires, non hémoglobinuriques.

Etat du malade très satisfaisant.

Nous lui donnons encore la potion du chlorure de Ca et nous lui redonnons de la quinine en ingestion à la dose de 0,50 ctgr. Un traitement par le novarsénobenzol est entrepris dans les jours qui suivent.

Convalescence rapide. Exéat le 23 octobre.

OBSERVATION IV

Trinh Xuan M..., 29 ans, garde de 2^e classe, est entré dans notre service le 11 février 1930 pour fièvre bilieuse déclarée.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Parents vivants et bien portants.

Trois sœurs bien portantes.

Antécédents personnels. — Deux ans et demi de séjour à Hagiang. Un an à Sôn-La, en tout trois ans et demi dans les hautes régions du Tonkin.

A eu pendant ce séjour plusieurs accès de paludisme.

A eu un accès de fièvre bilieuse il y a neuf mois à Sôn-La.

Revenu dans le delta tonkinois depuis 7 mois, il a pris sans interruption de la quinine préventive pendant les deux premiers mois à raison de 5 gr. par mois (0,25 ctg. par jour avec 10 jours de repos dans le mois). Puis ne croyant plus à un retour possible des accès, il a cessé de prendre de la quinine dans les mois qui suivent.

Histoire de la maladie. — Le matin du 10 février, après une nuit de veille, le malade se sentit excessivement fatigué. Il avait de l'anorexie, de la céphalée, de l'épita^xis. Il avala un comprimé d'aspirine et alla s'étendre sur son lit. Vers 16 h. de l'après-midi, un grand frisson, suivi d'une élévation thermique, nausées, vomissements bilieux, teint subictérique. Dans la soirée, émission d'urine porto. Le malade se fit transporter le lendemain à l'hôpital où il fut conduit dans notre service.

Etat à l'entrée (11 février) :

Prostration marquée. Fièvre 40°2. Teint jaune, vomissements bilieux abondants et répétés.

Urines noires contenant de l'hémoglobine et des traces d'albumine.

Rate hypertrophiée, palpable, douloureuse à la pression.

Foie également très sensible à la pression :

Poumon, cœur. Rien à signaler.

Hématozoaires négatifs dans le sang.

Traitement. — Tisane lactosée et potion au chlorure de calcium.

Injection d'adrénaline 1 mgr. et d'huile camphrée 0,40.

Injection sous-cutanée de sérum physiologique 500 cmc.

12 février. — Légère amélioration des symptômes.

Vomissements rares. Prostration diminuée.

Fièvre le matin 38°3. Urines : 400 cmc. toujours hémoglobinurique.

Plus de douleur à la région hépatique.

Nous poursuivons le même traitement qu'hier avec en plus : goutte à goutte glucosé rectal à 50 %.

13 février. — La fièvre a tombé. Plus de vomissements. Ictère à peine perceptible. Urines assez abondantes et légèrement éclaircies : 800 cmc. renfermant encore un peu d'hémoglobine.*

Etat général satisfaisant.

Même traitement que la journée d'hier.

14 février. — Urines : 1 litre, normales, claires.

Température le matin 36°8.

Le malade recouvre l'appétit ; son teint est normal.

Nous supprimons le traitement symptomatique et nous prescrivons le cacodylate de soude et le protoxalate de fer pendant 10 jours.

Convalescence rapide ; exéat le 24 février.

Conclusions

1^o La fièvre bilieuse hémoglobininurique ne peut être dissociée du paludisme avec lequel elle a des rapports certains. Elle n'apparaît pas cependant comme une forme d'infection palustre dans laquelle l'hématozoaire serait directement l'agent déterminant.

2^o Elle serait plutôt le fait d'une dyscrasie sanguine, résultat d'une longue imprégnation de l'organisme par le paludisme tropical. Cette dyscrasie sanguine est d'ailleurs décelable à l'analyse du sang par une altération qualitative des globules et par une modification chimique du liquide plasmatique.

3^o A la faveur de cette dyscrasie sanguine une cause perturbatrice quelconque, comme l'absorption de la quinine ou d'autres médicaments, l'intoxication par l'alcool, la fatigue ou le froid est susceptible de déclencher l'accès de fièvre bilieuse hémoglobininurique.

4^o La pathogénie de la fièvre bilieuse présente encore des points obscurs. Les données actuelles

nous permettent de dire cependant qu'à la base de tout accès biliohémoglobinurique il y a érythrolyse, c'est-à-dire destruction des hématies avec mise en liberté de l'hémoglobine dans le plasma. Cette érythrolyse atteint une proportion telle qu'une partie de l'hémoglobine passe directement dans l'urine tandis que l'autre partie est transformée dans le foie en pigments biliaires mais en quantité si considérable qu'il en résulte un ictère par polycholie. Quant à dire par quel mécanisme se réalise l'érythrolyse initiale, nous en sommes encore réduits à des hypothèses.

5° Le traitement de la fièvre bilieuse doit être avant tout un traitement symptomatique. La quinine ne doit être employée que lorsqu'elle s'avère indispensable pour enrayer les accès palustres et chaque fois que l'état du rein le permet. En tout cas son emploi doit être guidé par les résultats de la recherche des hématozoaires dans le sang du malade.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Abbatucci. — Du syndrome hémoglobinurique des pays chauds, sa pathogénie, son traitement. — Thèse de Paris, 1913.

Achard et Saint-Girons. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique; Remarques sur la pathogénie de l'hémoglobinurie (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1922).

Amigues. — Deux cas de bilieuse hémoglobinurique traités par le sérum médical de Normet (Bull. de la Soc. de pathol. exot., 1930).

Baerts. — La fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bruxelles, Médical, 1926).

Bendon. — Dermate exfoliatrice et fièvre bilieuse hémoglobinurique (Marseille Médical, 1924).

Bijon. — Quinine et fièvre bilieuse hémoglobinurique (Soc. pathol. exot., 1915).

Blanchard et Lefrou. — Présence de spirochètes dans le sang d'Européens atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. Soc. pathol. exot., 1922).

— Sur le spirochète de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Bull. Soc. pathol. exot., 1923).

Boidin. — Les hémoglobinuries (Monde Médical, 1925).

Boyé. — Sérum de Calmette dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Revue de Méd. de Angola, 1922).

Cachera, Chabrol et Waitz. — Bilieuse hémoglobinurique, et tierce maligne (Paris médical, mai 1930).

- Christophers et Bentley.* — The intimate pathology of malaria in relation to black water fever (Tr. Bombay M. Congo. 1909).
- Cort.* — Epidemiology of Black water fever in Siam (Revue de pathol. comparée et d'hygiène générale, août 1929).
- Darré.* — Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Bull. gén. de thérapeutique, 1919).
- De Deckers.* — Quelques observations de fièvre bilieuse hémoglobinu-rique chez le noir (Soc. belge de médecine tropicale, mars 1932).
- Deeks.* — Etiology of hemoglobinurie fever (J. trop méd., 1925).
- De la Pougne.* — Observations concernant des cas de fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Revue de Med. et d'Hyg. trop., Paris, 1921).
- Esquier.* — La fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Arch. de Méd. et de Pharm. navale, 1922).
- Fabre.* — Autohémothérapie de la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Soc. pathol. exot., 1920).
- Genêt.* — Hémorragie rétinienne dans la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Ann. d'oculistique, 1917).
- Huchard.* — Hémoglobinu-rie et quiniothérapie (Soc. patho. exo., 1925).
- Hudicourt.* — De la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Bull. de la Soc. méd d'Haïti, avril 1927).
- Jouenne.* — Enquête sur l'étiologie, la pathogénie et le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique Thèse Paris, 1909.
- Le Dantec.* — Précis de pathologie exotique.
- Lemierre et Rudolf.* — Sur un cas mortel de fièvre bilieuse hémoglobinu-rique (Soc. méd. des Hôp. de Paris, mai 1931).

- Mesnil.* — Fièvre bilieuse hémoglobininurique et spirochètes (Bull. Soc. pathol. exot., 1923).
- Millien.* — Considérations épidémiologiques sur la fièvre bilieuse hémoglobininurique (Ann. de parasitol., 1924).
- Moralis.* — Fièvre bilieuse hémoglobininurique provoquée par la quinine chez un paludéen (Monde médical, août 1927).
- Noc.* — Les spirochètoses humaines à Dakar (Soc. pathol. exot., 1920).
- Papon.* — Fièvre bilieuse hémoglobininurique ; ses rapports avec le paludisme. Thèse de Montpellier, 1920).
- Ranjeva.* — Traitement de la fièvre bilieuse hémoglobininurique par la colloïdase de quinine (Marseille médical, 1928).
- Rieux (J.).* — La fièvre bilieuse hémoglobininurique (Journal des Praticiens, avril 1930).
- Roux.* — Etiologie et traitement du paludisme et de la fièvre bilieuse hémoglobininurique, 1919.
- Schuffner.* — Blackwater fever (Nederl. Ijdsch v. geneesk., 1923).
- Soromenho.* — 1^o Epidemiology of malaria and blackwater fever in Portuguese east africa between, 1901-20 (Med. J. S. Africa Joannesb., 1923).
- 2^o Spirochetes in faeces of patients (Lancet, nov. 1930).
- Tanon.* — Les nouveautés de 1926 (Le Monde médical).
- Thomson.* — Cultures of malaria parasites from Rhodesia and their relation to blackwater fever (Tr. roy. soc. trop. med. and Hyg., 1925).
- Van Hock.* — Spirochètes dans les accès de fièvre bilieuse hémoglobininurique.
- Vinson.* — Etude critique de la pathogénie et de l'étiologie

de la fièvre bilieuse hémoglobïnurique. Thèse Paris, 1928.

Yersin. — Notes succinctes sur la fièvre bilieuse hématurique (Arch. de Méd. navale, 1895).

Yorke. — Suppression of urine in blackwater fever (Brit. Med. Journ., 1911).

